FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE N° 364

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Huguette HUMBERT

Née le 18 Février 1930, à l'Ile Rousse (Corse)

Présentée et soutenue publiquement le 5 mai 1964

Considérations sur le granulome éosinophilique des os en pédiatrie

Président : M. LAMY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1964

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Huguette HUMBERT

Née le 18 Février 1930, à l'Ile Rousse (Corse)

Présentée et soutenue publiquement le 5 mai 1964

Considérations sur le granulome éosinophilique des os en pédiatrie

Président : M. LAMY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1964

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER.

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :

— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; - *Cochin :* Leger (L.) ; - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; - *Pitié :* Cordier (G.) ; - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; - *Salpêtrière :* Sicard (A.) ; - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)

Cliniques :

— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.) ; - *Cochin :* Brouet (G.) ; - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) ; - *Lariboisière :* Sèze (S. de) ; - *Pitié :* Dreyfus (G.) ; - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.) ; - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique . .	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . .	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . .	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . .	Kreis (B.)
Médecine :	Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Lambling (A.) ; Lhermitte (F.) ; Pequignot (H.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.) ; Couinaud (C.) ; Gillot (C.) ; Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.) ; Chomette (G.) ; Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.* ; Nezeloff (Ch.) ; Orcel (L.) ; Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.) ; Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.) ; *pr. s. ch.* ; Christol (D.) ; Daguet (G.) ; Le Minor (L.) ; Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.) ; Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.) ; Dreyfus (J.-Cl.) ; Gonnard (P.) ; Jérome (H.) ; Kruh (J.) ; Legrand (J.-Cl.) ; Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.) ; Boivin (P.) ; Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.) ; Denoix (P.) ; Mathé (G.) ; Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.) ; Duperrat (B.) ; Hewitt (J.) ; Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.) ; Bilski-Pasquier (G.) ; Dausset (J.) ; Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.* ; Da Lage ; Marois (M.) ; Racadot (J.) ; Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.) ; Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.) ; Corre-Hurst (Mme L.) ; Roussel (A.) ; Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.) ; Lissac (J.) ; Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.) ; Crosnier (J.) ; Richet (G.) ; Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.) ; Fournier (E.) ; Gueniot (M.) ; Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.) ; Cathala (H.) ; Escourolle (R.) ; Gautier (J.-Cl.) ; Lapresle (J.) ; Lereboullet (J.) ; Pichot (P.) ; Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.) ; Hervet (E.) ; Le Lorier (G.) ; Lévy (J.) ; Lewin (D.) ; Musset (R.) ; Robey (M.) ; Seneze (J.) ; Sureau (C.) ; Tchobroutsky (Mme C.) ; Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.) ; Fontaine (M.) ; MM. Brégeat (P.) ; Dubois (A.) ; Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.) ; Maurer (P.) ; Meary (R.) ; Postel (M.) ; Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.) ; Pialoux (P.) ; Sergent (H.).

Parasitologie : MM. Golvan (Y.); Ho Thi Sang (Mlle); Lapierre (J.)
Pathologie chirurgicale : MM. Barcat (J.); Binet (J.-P.); Blondeau (Ph.); Cerbonnet (G.); Chatelin (C.-L.); Dautry (P.); Demirleau; Dubost (Cl.); Faurel (J.); Flabeau (F.); Galey (J.-J.); Garbay (M.); Garnier (H.); Gaudart-d'Allaines (Cl. de); Germain (A.); Lataste (J.); Loygue (J.); Maillard (J.-N.); Mercadier (M.); Natali (J.); Pellerin (D.); Perrotin (J.); Prémont (M.); Robert (H.); Thomeret (G.); Vaysse (J.).
Pathologie exotique : M. Schneider (J.)
Pathologie expérimentale : MM. Berthaud (P.); Cottenot (Fr.); Lœper (J.), *pr. s. ch.* ; Maurice (J.); Mikol (Cl.); Paupe (J.-R.)
Pathologie médicale : MM. Acar (J.); Auquier (L.); Aussannaire (M.); Beaumont (J.-L.); Bernier (J.-J.); Bouvier (J.); Bouvrain (Y); Brissaud (H.); Brocard (H.); Buge (A.); Canivet (J.); Carlotti (J.); Catinat (J.); Chrétien (J.); Cloarec (M.); Coblentz (B.); Contamin (F.); Coury (C.); Debray (J.); Etienne (J.-P.); Frezal (J.); Fritel (D.); Funck-Brentano (J.-L.); Grivaux (M.); Hazard (J.); Hennequet (A.); Himbert (J.); Housset (E.); Lagrue (G.); Lesobre (R.); Leveque (B.); Macrez (C.); Moreau (L.); Nenna (A.); Nick (J.); Poulet (J.); Royer (P.); Tcherdakoff (Ph.); Thibault (Ph.); Tourneur (R.); Villiaumey (J.); Wolfromm (R.).
Pédiatrie-Puériculture : MM. Alagille (D.); Alison (J.); Canlorbe (P.); Gorin (R.); Lafourcade (J.); Lepercq (G.); Lestradet (H.); Mallet (R.); Mande (R.); Minkowsky (A.); Mozziconacci (P.); Polonovski (C.); Rey (J.); Ribierre (M.); Rossier (A.); Vialatte (J.);
Pharmacologie : MM. Boissier (J.); Lechat (P.).
Physiologie : MM. Barres (G.); Durand (J.); Girard (Fr.), *m. conf.* ; Hugelin (A.); Laurent (D.); Scherrer (J.), *pr. s. ch.* ; Vasseur (B.);
Physique médicale : MM. Chanteur (J.); Coursaget (J.); Gremy (F.), *m. conf.* ; Milhaud (G.); Pagès (J.-Cl.); Pellerin (P.); Roucayrol (J.-C.), *pr. s. ch.* ; Tubiana (M.), *m. conf.*
Pneumo-phtisiologie : MM. Decroix (G.); Israel (L.); Meyer (A.); Renault (P.); Sors (Ch.).
Psychiatrie infantile : MM. Deniker (P.); Duche (D.); Flavigny (H.).
Radiologie médicale : MM. Dubost (J.); Lefebvre (J.); Michel (J.-R.).
Rhumatologie : M. Massias (P.).
Stomatologie : MM. Cauhepe (J.); Cernea (P.); Chaput (Mme A.), *m. c. agr.* ; Crepy (Cl.); Fleury (R.); Grellet (M.).
Thérapeutique : MM. Chassagne (P.); Fouet (P.); Labet (R.); Marche (J.).
Urologie : MM. Auvert (J.); Moulonguet (A.); Quenu (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. Debeyre (J.).
Clinique chirurgicale : M. Verne (J.-M.).
Clin. médic. : MM. Rambert (P.); Thieffry (S.).
Clinique obstétricale : MM. Grasset (J.); Mayer (M.); Morin (P.).
Clinique ophtalmologique : M. Desvignes (P.).
Clinique pédiatrique et puéri. : M. Laplane (R.).
Clinique psychiatrique : M. Baruk (H.).
Clinique urologique : M. Kuss (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. Hauduroy (P.), *pr. s. ch.*
Pathologie chirurgicale : M. Rudler (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.)
Conseiller administratif : Mlle Chaintreuil (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.)
Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlle Laurent (H.); Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMY

Professeur de Génétique Médicale

à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Enfants Malades

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMY

Professeur de Génétique Médicale

à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin des Enfants Malades

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand

honneur d'accepter la présidence

de cette thèse.

Hommages respectueux.

CONSIDERATIONS SUR LE GRANULOME EOSINOPHILIQUE DES OS

EN PEDIATRIE

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Individualisée presque simultanément en 1940 par OTANI et EHRLICH sous le nom de "Granulome solitaire de l'os" et par LICHTENSTEIN et JAFFE sous le nom le plus couramment admis aujourd'hui de "Granulome éosinophilique", cette maladie, dont quelques 200 observations ont déjà été publiées jusqu'ici, voit dès 1941 son indépendance contestée par FARBES, auteur qui relève son étroite parenté avec la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN ainsi qu'avec certaines formes bénignes de la maladie de LETTERER SIWE du nourrisson.

En France le premier cas en est rapporté par LEGER et DUCROQUET en 1947. Des études plus complètes paraissent les années suivantes signées par divers auteurs qui insistent sur la valeur des empreintes de la tumeur obtenues par biopsie, des frottis réalisés après simple ponction et sur le pronostic éloigné assez réservé de l'affection.

-:-:-:-

S Y M P T O M A T O L O G I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La maladie frappe surtout des enfants ou des sujets jeunes des 2 sexes : dans une statistique de DUDAN et Coll. (1946) portant sur 53 cas, 37,7 % des cas ont été observés chez des enfants de moins de 10 ans, 26,6 % entre 10 et 20 ans, donc en tout 64 % des cas avant l'âge de 20 ans.

Le premier signe est en général une douleur osseuse localisée, plus rarement une petite tuméfaction plus ou moins dépressible au niveau d'un os.

Souvent, c'est un traumatisme apparemment peu important qui, ayant provoqué une douleur d'une intensité disproportionnée, fait pratiquer une radiographie osseuse et permet ainsi de découvrir le granulome.

Parfois, cependant, l'affection est absolument latente et la lésion lacunaire n'est découverte qu'à l'occasion d'une exploration radiologique faite pour tout autres régions.

Signalons que certaines localisations viscérales isolées du granulome éosinophile, telles que notamment l'atteinte pulmonaire ne peuvent être reconnues comme telles qu'à l'examen histologique qui n'est d'ailleurs pratiqué, en général, que post-mortem.

Dans les formes habituelles, solitaires, du granulome, il n'existe aucune altération de l'état général, ni fièvre, ni amaigrissement.

L'hémogramme peut montrer une leucocytose modérée ou une légère éosinophilie, mais le plus souvent, il est parfaitement normal. Il en est de même pour la sédimentation globulaire, ce qui s'accorde avec l'absence habituelle de toute anomalie des protéines plasmatiques encore qu'on ait signalé la possibilité d'une augmentation des alpha-2-globulines.

Les taux des lipides totaux et du cholestérol sérique sont eux aussi normaux dans la presque totalité des cas. Enfin, il n'y a pas d'augmentation des phosphatases sauf dans des cas tout à fait exceptionnels.

Les urines ne contiennent ni albumine, ni protéine de BENCE-JONES.

En fait, seule la radiographie permet d'orienter le diagnostic. Elle fait découvrir une zone de destruction osseuse plus ou moins complète, assez peu étendue en général. Les contours tout en étant très nets, sont souvent comme brisés, particularité assez évocatrice du granulome.

Quelquefois la lacune atteint des dimensions considérables (surtout au niveau de l'os iliaque) avec des contours franchement irréguliers, aspect qui est celui des lacunes de

la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et qui semble résulter de la confluence de plusieurs foyers.

Ceci explique aussi que le fond de ces lacunes géantes présente une transparence inégale avec un aspect pommelé.

En principe, il n'existe pas de réaction protectrice autour de la lacune. Cependant on peut observer, surtout au niveau de la voûte crânienne, si la corticale est entièrement détruite, une réaction périostée rendant plus difficile le diagnostic avec une gomme ou une ostéomyélite.

Dans la majorité des cas, la lésion lacunaire est unique : c'est ce qui a valu à la maladie le nom de granulome solitaire. Néanmoins, il est assez fréquent de découvrir sinon dès le premier examen, du moins ultérieurement au cours de l'évolution, d'autres localisations osseuses dont la plupart sont tout à fait silencieuses cliniquement.

Le siège le plus fréquent est la voûte crânienne; viennent ensuite les vertèbres, les côtes, les humérus, les fémurs.

Des localisations temporales peuvent simuler une mastoïdite. On peut trouver également des lacunes au niveau de l'os iliaque, de l'omoplate, des os de la face, des tibias, des clavicules et même des métacarpiens et des phalanges. Dans l'ensemble, les os plats sont plus souvent touchés que les os longs.

-:-:-:-

E V O L U T I O N E T C O M P L I C A T I O N S

Même en l'absence de tout traitement, la lésion osseuse se cicatrise spontanément en quelques semaines, en se remplissant de tissu fibreux d'abord, d'os néoformé ensuite.

Comme seule complication locale possible, on a signalé des fractures dans des cas de granulome costal.

Si le pronostic local est des plus favorables, on ne peut en dire autant de l'évolution ultérieure de l'affection; en effet, il est fréquent de voir apparaître, quelquefois seulement des années après la première atteinte, de nouvelles lacunes osseuses en des endroits parfois très éloignés de la localisation initiale.

Il existe en outre des localisations extra-osseuses de granulome éosinophile :

- ganglionnaires,
- digestives,
- hépatiques,
- cérébrales,
- cutanées,
- pulmonaires qui peuvent être le premier signe de la maladie.

Tel fut le cas rapporté par BARIETY (et Collaborateurs) d'un malade de 19 ans atteint d'une dyspnée continue chez lequel

on découvre à la radiographie un pneumothorax partiel et des images bilatérales réticulo-micronodulaires et bulleuses.

Le diagnostic n'a été fait que par biopsie lors d'une thoracotomie exploratrice.

Ces localisations ont une évolution très grave, aboutissant à une I.V.D. mortelle et c'est presque toujours à l'autopsie seulement qu'elles sont reconnues.

Comme autres complications évolutives du granulome éosinophile on peut observer une exophtalmie, provoquée par un granulome orbitaire ou bien un diabète insipide témoignant de l'étroite parenté existant entre le granulome et la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

-:-:-:-

D I A G N O S T I C

C Y T O - H I S T O L O G I Q U E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Si certaines données cliniques telles que le jeune âge du sujet, la conservation d'un bon état général, l'apyrexie, l'absence de perturbations humorales ainsi que les particularités de l'aspect radiologique des lacunes (notamment l'absence de condensation périfocale) doivent d'emblée évoquer l'hypothèse d'un granulome éosinophile, en fait seul l'examen cyto-histologique permet de trancher le diagnostic.

Lorsqu'on intervient chirurgicalement sur la lésion granulomateuse, on trouve la lacune osseuse remplie d'un tissu friable, grumeleux, de couleur royge brunâtre, s'il est congestif, plutôt jaunâtre si l'infiltration graisseuse est déjà avancée.

Le plus souvent ce sont les coupes histologiques de ce tissu qui sont utilisées pour le diagnostic.

Sans doute les coupes sont seules à pouvoir mettre en évidence l'organisation du tissu lésionnel, notamment sa vascularisation extrême et la présence habituelle de zones hémorragiques et de nécrose.

Cependant des renseignements suffisamment précis sur la cytologie du granulome peuvent être fournis par une simple ponction de la tumeur, sur frottis d'un micro-fragment aspiré à la seringue.

A la vérité c'est surtout sur des empreintes de fragment prélevés chirurgicalement qu'on a le plus souvent de possibilités d'étudier de près les différentes catégories de cellules du granulome et notamment celles qui à cause de leur adhérence à la trame conjonctive et aux parois vasculaires ne sont pas faciles à mobiliser et peuvent de ce fait résister à une aspiration après ponction.

Les empreintes d'un granulome éosinophile montrent 6 types de cellules :

1 - des granulocytes éosinophiles, nombreux surtout au stade initial de la lésion,
2 - quelques granulocytes neutrophiles,
3 - des petits lymphocytes,
4 - des cellules réticulaires; certains ressemblent à de grands lymphocytes, d'autres ont un aspect monocytoïde ou un noyau rond ou ovale, en général sans nucléoles visibles et un cytoplasme assez étendu, à contours irréguliers grisâtres, souvent parsemé de fines granulations cyanophiles. Dans un grand nombre de ces cellules réticulaires, on trouve dans le cytoplasme et quelquefois aussi au niveau du noyau, des vacuoles, témoins d'inclusions graisseuses dissoutes lors de la fixation des empreintes. Certaines de ces cellules prennent, lorsqu'elles sont entièrement envahies par les vacuoles, un aspect criblé qui leur a valu le

nom de cellules spumeuses.

Leur noyau est refoulé à la périphérie, comme ratatiné, probablement en voie de picnose.

5 - Des ostéoblastes, à noyau excentrique et cytoplasme basophile, ressemblent au premier abord à des plasmocytes tout en étant plus grandes que ces derniers. C'est la présence d'un nucléole bien visible et surtout l'existence d'une zone cytoplasmique non colorée située non pas au contact du noyau comme dans le plasmocyte mais à mi-distance entre le noyau et la périphérie qui permettent l'identification de ces cellules comme étant des ostéoblastes.

Leur présence, d'ailleurs inconstante, est largement justifiée par l'existence fréquente dans les foyers granulomateux de tissu osseux néoformé.

6 - Des ostéoclastes, cellules géantes plurinucléées dont les noyaux en général très nombreux se trouvent le plus souvent rassemblés au centre de la cellule. Leur chromatine est formée de gros blocs inégaux, irréguliers et chaque noyau contient un seul nucléole bleu foncé, bien visible en général. Les contours réguliers, elliptiques de ces noyaux diffèrent entièrement des contours tourmentés des noyaux mégacaryocytaires et à plus forte raison

de ceux des cellules de Sternberg. Le cytoplasme très étendu de ces cellules géantes est plus ou moins basophile et il est parsemé de très nombreuses granulations, les unes fines cyanophiles, les autres volumineuses, de couleur noirâtre réparties en amas qui sont apparemment des restes de particules phagocytées. Quelquefois d'ailleurs, on trouve même des inclusions d'hématies et surtout d'éosinophiles plus ou moins lysés.

La présence constante d'ostéoclastes ne fait que signer les processus de destruction osseuse caractéristique de cette lésion.

L'infiltration lipidique n'intéresse pas seulement certains histiocytes en les transformant en cellules spumeuses mais aussi d'autres cellules du foyer granulomateux : éosinophiles, neutrophiles, plasmocytes et lymphocytes, qui, tout comme des histiocytes authentiques, peuvent contenir une ou plusieurs vacuoles cytoplasmiques et même intra-nucléaires.

Signalons enfin qu'on décèle quelquefois des cristaux du type Charcot-Leyden qui, sur coupes, se révèlent être localisés dans des zones de nécrose. On sait que ces cristaux font partie des produits de désintégration habituels de tous les foyers inflammatoires riches en éosinophiles.

En résumé l'aspect cytologique du granulome éosinophile est celui d'une hyperplasie histiocytaire avec réaction éosinophilique et les stigmates cellulaires d'un remaniement osseux (ostéoblastes et ostéoclastes), les histiocytes et accessoirement aussi les autres cellules subissant à un stade plus avancé une dégénérescence graisseuse.

-:-:-:-

D I A G N O S T I C D I F F E R E N T I E L

La première manifestation clinique du granulome éosinophile étant le plus souvent une douleur osseuse localisée, surtout au niveau de la voûte crânienne, douleur qui peut prendre des proportions importantes en cas de propagation aux vaisseaux et à la dure-mère, c'est souvent pour une migraine persistante que viennent consulter les malades; c'est dire l'intérêt d'une radiographie systématique qui, en cas de découverte d'une lacune, devra être complétée par un examen radiologique du squelette entier et également par celui des poumons, tout cela à la recherche d'autres localisations restées latentes.

Si la lésion osseuse est unique, cas le plus fréquent, on se basera sur l'absence de fièvre et d'autres signes d'infection (un granulome éosinophilique ne suppure jamais) pour écarter l'ostéomyélite. Les gommes syphilitiques ou tuberculeuses seront éliminées du fait de l'absence de réaction périostée et d'autres stigmates de ces maladies.

Devant une lacune crânienne, on discutera aussi un angiome, un kyste épidermoïde, un méningiome, une ostéoporose circonscrite, et dans le cas d'une lacune des os des membres, un chondrome et un kyste solitaire des os.

En fait c'est surtout l'éventualité d'une tumeur maligne qui devra être exclue : myélome solitaire, sarcome ostéolytique, sarcome d'Ewing. Cependant, dans toutes ces affections, les douleurs sont plus accentuées, les lacunes moins circonscrites et habituellement accompagnées d'une réaction périostée. Dans le myélome une électrophorèse du sérum sanguin, complétée éventuellement par une immuno-électrophorèse, pourra fournir la clef du diagnostic, même si la ponction sternale est négative et une ponction directe de la tumeur impossible à réaliser.

En cas de localisations osseuses multiples, les principaux diagnostics à discuter seront le myélome multiple et des métastases osseuses, notamment celles d'un hypernéphrome, neuroblastome ou lymphosarcome.

Ce sont surtout l'intégrité absolue de l'état général et la négativité de tous les examens biologiques qui feront éliminer l'hypothèse de la malignité et orienteront vers le diagnostic d'un granulome éosinophile.

Certaines ostéopathies non néoplasiques devront également être éliminées : la dysplasie fibreuse, l'ostéose parathyroïdienne qui s'accompagne de vives douleurs osseuses et surtout d'un syndrome humoral caractéristique; enfin la forme osseuse de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN dont les localisations tout en étant en général digitales, peuvent intéresser également les os de la face et du crâne. L'atteinte des

ganglions, des poumons, des muqueuses et de la peau faciliteront alors le diagnostic.

Il est enfin à peine utile de mentionner parmi les affections à éliminer les dyslipoïdoses telles que la maladie de GAUCHER ou la maladie de NIEMANN-PICK, tout à fait particulières tant au point de vue clinique que cytologique.

De toute façon, quel que soit le contexte clinique, le diagnostic d'un granulome éosinophile ne devra jamais être posé sans un examen cyto-histologique de la tumeur. Dans quelques cas douteux, cet examen permettra d'éliminer par exemple un réticulo-sarcome, constitué exclusivement par une nappe monoforme d'histiocytes d'allure maligne, sans cellules spumeuses ni éosinophiles ou ostéoclastes et ostéoblastes.

De même, la maladie de HODGKIN peut constituer un problème diagnostique non pas à cause de sa symptomatologie clinique tout à fait dissemblable mais à cause de la présence à l'examen cyto-histologique de cellules géantes et d'une réaction granulomateuse. Cependant les ostéoclastes à noyaux ronds ou elliptiques sont très différents des cellules de STERNBERG à noyaux irréguliers; la proportion des éosinophiles est en général plus grande dans le granulome éosinophile que dans la lympho-granulomatose. Enfin cette dernière ne comporte ni cellules spumeuses ni vacuolisation des autres cellules granulomateuses.

-:-:-:-:-

RELATIONS ENTRE LE GRANULOME EOSINOPHILE ET CERTAINES AFFECTIONS

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

LA MALADIE DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN

Cette affection se manifeste en général à un âge plus jeune que le granulome éosinophile. Il n'existe aucune prédisposition de sexe ni d'hérédité.

Entrevue dès 1893 par HAND, la maladie n'a été individualisée qu'en 1915 par SCHULLER et en 1919 par CHRISTIAN qui a été le premier auteur à insister sur la triade symptomatique : lacunes crâniennes, exophtalmie et diabète insipide, les 2 derniers symptômes n'étant que la conséquence d'un envahissement osseux de voisinage (orbites, sphénoïde).

Depuis ces premières descriptions le cadre de la maladie s'est considérablement élargi à la suite de nombreuses données nouvelles cliniques et radiologiques.

On a mis ainsi en évidence la grande multiplicité des lésions osseuses dont certaines peuvent être responsables de signes cliniques très atypiques tels qu'une surdité par atteinte du rocher ou une chute des dents par envahissement des maxillaires.

Quelquefois d'ailleurs c'est une radiographie faite à l'occasion d'un traumatisme ou d'un accident pathologique

intercurrent qui fait découvrir des images lacunaires caractéristiques à contours géographiques, le siège électif de ces lacunes étant la voûte crânienne.

En dehors des localisations osseuses, il peut exister aussi une hypertrophie du foie, de la rate et des ganglions et également des manifestations pulmonaires pseudo-pneumoniques.

Toutes ces atteintes s'expliquent par la présence de foyers granulomateux spécifiques.

On n'a pas décelé jusqu'ici d'anomalies humorales caractéristiques et rien n'est plus inconstant que l'augmentation du cholestérol sérique invoqué autrefois comme argument en faveur de la nature xanthomateuse de la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

L'évolution est aussi variable que sont les localisations anatomiques de l'affection. Quelquefois cette dernière évolue d'une façon chronique et relativement bénigne avec des rémissions spontanées prolongées pouvant comporter même une fermeture spontanée des lacunes osseuses.

Cependant dans la majorité des cas, l'issue serait fatale au bout de quelques années, le pronostic étant d'autant plus sévère que les sujets sont plus jeunes, conclusion par trop pessimistes en réalité puisque l'introduction de la corticothérapie a eu une action bénéfique manifeste.

De toute façon on peut considérer les formes bénignes de la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN comme entrant plutôt dans le cadre des granulomes éosinophiles alors que les formes les plus graves rejoignent déjà la maladie de LETTERER-SIWE.

Il est au moins aussi difficile de donner une définition histologique de la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN que d'en délimiter le cadre clinique.

On avait insisté autrefois sur la présence pathognomonique de cellules spumeuses qui, comme nous l'avons indiqué plus haut, ne sont que des histiocytes remplis d'inclusions lipidiques, inclusions dont la dissolution par l'alcool donne à ces cellules un aspect criblé et bulleux. Faisant abstraction de la présence dans les foyers osseux d'éléments autres que les cellules spumeuses notamment de cellules caractéristiques de lésions inflammatoires et allergiques (neutre et éosinophiles, plasmocytes, lymphocytes), les premiers auteurs qui ont étudié l'histologie de cette maladie ont voulu voir dans ces cellules spumeuses une preuve de la nature xanthomateuse de l'affection. Or, on sait aujourd'hui que ces cellules ne traduisent en fait qu'un processus tardif de dégénérescence graisseuse développée secondairement à l'intérieur des foyers granulomateux.

Pas plus histologiquement que cliniquement la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN ne mérite de conserver le nom de xanthomatose crânio-faciale que lui ont donné les premiers

auteurs - et elle doit être considérée plutôt comme une réticulose granulomateuse.

Dès lors l'autonomie du granulome éosinophile devient bien difficile à soutenir. En effet les signes les plus divers de la maladie de HAND-SCHULLER peuvent être rencontrés au cours du granulome, y compris l'exophtalmie et le diabète insipide.

D'autre part, il n'y a aucune différence histologique fondamentale entre les 2 affections. En réalité on doit admettre que le granulome éosinophile correspond à une phase précoce et la maladie de HAND-SCHULLER à une phase plus tardive d'une même maladie.

LA MALADIE DE LETTERER-SIWE

Cette affection dont le premier cas avait été rapporté par LETTERER en 1924 n'a été définie comme une nouvelle entité clinique par SIWE en 1933. Ce furent GALEOTTI et FLORI en 1937 qui montrèrent les premiers les liens étroits unissant cette affection à la maladie de HAND-SCHULLER.

Comme cette dernière, la maladie de LETTERER-SIWE n'est ni héréditaire, ni familiale. Elle ne s'observe en général que dans la première enfance donc plus tôt que l'affection précédente.

Son début, assez rapide, se manifeste par des hémorragies cutanées et muqueuses et une augmentation de la rate, du foie et des ganglions, l'ensemble de ce tableau clinique se superposant entièrement à celui des réticuloses malignes.

Comme dans ces dernières, il peut exister des localisations cutanées, pulmonaires et digestives ainsi qu'une anémie avec leucopénie ou plus rarement leucocytose et un état fébrile.

On doit cependant insister surtout sur les complications pulmonaires de la maladie : emphysème avec formation de kystes et pneumothorax spontané pouvant s'étendre au médiastin et au tissu sous-cutané, ces complications étant la principale cause de décès de la maladie de LETTERER-SIWE.

Une autre particularité de cette réticulose est le développement fréquent de tumeurs osseuses qui se présentent en général sous l'aspect clinique et radiologique de lacunes crâniennes.

Dans sa forme classique, l'évolution est fatale en quelques semaines ou mois, la mort se produisant en général par asphyxie après pneumothorax ou atélectasie.

L'impression d'une réticulose maligne est étayée par l'examen histologique des foyers osseux ou viscéraux, examen qui ne montre dans les formes aiguës de la maladie qu'une prolifération monomorphe de cellules réticulaires sans la moindre trace de stéatose.

Cependant on a observé chez l'enfant plus âgé, depuis l'introduction de la corticothérapie, des formes atténuées et prolongées de la maladie dans lesquelles les lésions osseuses se sont montrées constituées par des foyers granulomateux avec

une réaction éosinophilique et des cellules spumeuses tout à fait superposables à ce qu'on a décrit dans la maladie de HAND-SCHULLER et surtout dans le granulome éosinophile. Ces formes chroniques appartiennent donc, de toute évidence, au groupe des réticuloses granulomateuses, groupe dont le granulome éosinophile est le représentant le plus typique.

On a été amené ainsi à considérer la maladie de LETTERER-SIWE dans sa forme aiguë comme une variété particulièrement évolutive de cette grande entité de réticulose granulomateuse dont le granulome éosinophile constituerait le stade granulomateux à proprement parler et la maladie de HAND-SCHULLER le stade le plus évolué, celui de la dégénérescence lipoïdique.

A vrai dire l'attribution de 3 stades successifs à la réticulose granulomateuse nous paraît quelque peu théorique et trop schématique. En effet dans chacune des 3 affections qui nous intéressent, on peut rencontrer non seulement successivement mais aussi simultanément sur les mêmes coupes les 3 stades histologiques.

Tout ce qu'on peut dire c'est que selon l'âge et le terrain, l'un de ces stades est plus apparent que d'autres et que les 3 syndromes se caractérisent plutôt par des tendances évolutives différentes que par des critères histologiques précis.

RELATIONS ENTRE LES RETICULOSES GRANULOMATEUSES ET LES XANTHOMES OSSEUX

Schématiquement, ces dernières lésions sont définies par la présence intra-osseuse de granulomes lipoïdiques non éosinophiliques, solitaires ou multiples qui, à l'opposé du granulome éosinophile et de la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN respectent en principe le crâne, se localisant électivement au niveau des os longs.

En réalité cependant, on a englobé sous l'étiquette de xanthomes osseux des observations tout à fait disparates :

1 - tout d'abord des cas qui n'étaient que des dysplasies fibreuses avec dégénérescence graisseuse secondaire,

2 - ensuite des localisations osseuses de la maladie xanthomateuse dûe à un trouble du métabolisme lipidique,

3 - des tumeurs osseuses isolées qui, seules, correspondraient à la définition donnée plus haut, mais qui pourraient très bien être des granulomes ayant subi une transformation lipidique secondaire, à la manière des granulomes éosinophiles.

RELATIONS ENTRE LE GRANULOME EOSINOPHILIQUE DE L'OS ET LE GRANULOME EOSINOPHILIQUE DE LA PEAU

Le granulome éosinophile de la peau se manifeste par des lésions papulo-tubéreuses le plus souvent péri-orificielles (péri-anales, faciales, rétro-auriculaires) sans adénopathie, ni splénomégalie. Il s'agit de foyers hyperplasiques, essentiellement histiocytaires et éosinophiliques.

Si pour presque tous les auteurs, il n'y a aucune parenté entre les granulomes éosinophiles de la peau et ceux de l'os, il n'en existe pas moins des observations de lésions osseuses coexistant avec un granulome cutané.

Les 2 affections osseuse et cutanée pourraient être plus proches l'une de l'autre qu'on ne l'admet généralement.

-:-:-:-

P A T H O G E N I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Quels que soient les liens de parenté existant entre le granulome éosinophile, la maladie de HAND-SCHULLER et les formes chroniques de la maladie de LETTERER-SIWE, un fait est certain - aucune de ces 3 affections n'est une dyslipoïdose et n'a par conséquent rien de commun avec les maladies de GAUCHER ou de NIEMAN-PICK - ni rien non plus avec la vraie maladie xanthomateuse caractérisée à la fois par des lésions osseuses et viscérales multiples, une hyperlipidémie et une hypercholestérolémie extrêmes.

Dans le granulome éosinophile, aussi bien que dans la maladie de HAND-SCHULLER, l'infiltration graisseuse ne traduit qu'un processus dégénératif secondaire et nullement un trouble métabolique.

Par ailleurs, rien ne permet d'envisager une origine infectieuse du granulome éosinophile. En revanche, c'est l'hypothèse d'un mécanisme allergique qui nous paraît être la plus plausible.

Comme argument clinique on peut invoquer l'installation rapide et la résorption spontanée de la lésion et l'absence de tout mouvement fébrile. Comme arguments histologiques : l'importance de l'éosinophilie focale, la précocité et l'inten-

sité du processus congestif, l'installation rapide d'une nécrose bien évocatrice d'un phénomène d'Arthus.

Enfin le remaniement des lésions osseuses à la faveur d'une intervention concurrente d'ostéoclastes et d'ostéoblastes - le rythme rapide des phénomènes d'ostéolyse et d'ostéogénèse dépassent de loin le rythme des phénomènes semblables observés dans d'autres maladies osseuses telles que la maladie de PAGET ou les cancers métastatiques.

-:-:-:-

T R A I T E M E N T D U

G R A N U L O M E E O S I N O P H I L E

-:-:-:-:-:-

Nous avons vu que les lésions osseuses ont une tendance spontanée à la cicatrisation mais cette dernière peut être accélérée par un curage chirurgical ou une radiothérapie locale.

Quant à l'administration de gluco corticoïdes, elle constitue aujourd'hui la thérapeutique majeure de la maladie de LETTERER-SIWE dont elle réussit le plus souvent à ralentir l'évolution et à réduire considérablement la mortalité. Elle n'est cependant que de peu de secours dans les formes chroniques des réticuloses osseuses, notamment dans le granulome éosinophile où des essais thérapeutiques avec les dérivés de la cortisone ne nous ont guère permis d'observer une accélération manifeste de la cicatrisation des lacunes osseuses. Néanmoins, la corticothérapie est formellement indiquée en cas de poussées inflammatoires et douloureuses péri-focales.

-:-:-:-

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Le granulome éosinophile des os, d'individualisation assez récente, reste une entité de nosologie encore discutée.

Observé surtout dans l'enfance, dans les deux sexes, il est révélé par une douleur, parfois à l'occasion d'un traumatisme minime.

La clinique et la biologie n'apportent aucun argument diagnostique, si ce n'est parfois une très légère éosinophilie et seule la radiographie va orienter le diagnostic en montrant une zone de destruction osseuse plus ou moins complète, à contours très nets, souvent comme brisés, sans réaction protectrice autour de la lacune le plus souvent.

Cette lacune est unique habituellement, siègeant sur le crâne plus que sur les vertèbres ou les os longs.

L'évolution locale est spontanément favorable se faisant vers la cicatrisation. Mais, au cours des années ultérieures, de nouvelles lacunes peuvent apparaître de même que des localisations extra-osseuses : ganglionnaires, pulmonaires ou digestives.

Le diagnostic de cette affection relativement bénigne repose en fait essentiellement sur l'examen cyto-histologique pratiqué à l'occasion d'une intervention ou d'une simple ponction de la tumeur. On observe ainsi diverses cellules, dont certaines cellules spumeuses seraient caractéristiques ainsi que des ostéoblastes et des ostéoclastes, l'ensemble réalisant une hyperplasie histiocytaire avec réaction éosinophilique et stigmates cellulaires de remaniement osseux.

Le diagnostic se pose surtout avec les tumeurs malignes, myélome solitaire en particulier et les examens biologiques, voire la ponction de la tumeur, permettront de trancher.

Reste à préciser les relations du granulome éosinophile avec certaines affections. Il semblerait que l'on puisse considérer le granulome comme une forme bénigne de la maladie de HAND-SCHULLER_CHRISTIAN, les formes graves de celle-ci s'apparentant plutôt à la maladie de LETTERER-SIWE.

Quant à la thérapeutique, elle est résumée par les corticoïdes administrés uniquement en cas de phénomènes inflammatoires importants.

VU, le Président,

M. le Professeur LAMY

VU, le Doyen,

M. le Professeur CORDIER

VU, le Recteur,

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

ABT et DENEHOLZ -

Am. J. Dis. Child. 1936, 51, 499.

AMATO -

La Pediatria (Napoli) 1957, 55, 1.

BARIETY, COURY, PAILLAS, MONOD -

Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1961, 77, 899.

CATHALA, AUZEPY -

Le nourrisson 1952, 40, 1.

DEGOS, LEPINE, LORTAT-JACOB -

Bull. Soc. Fr. Derm-Syph. 1960, 67, 492.

GALLEOTI, FLORI, PARENTI -

Riv. di Clin. Pediat. 1937, 35, 193.

LAYANI, ASCHKENASY A. -

Bull. Soc. Med. Hôp. 1948, 64, 391.

LETTERER E. -

Frankf. Ztschz. Path. 1924, 30, 377.

NELSON R.A., STOFER B.E. -

Am. J. Dis. Child. 1952, 88, 475.

RAY, KELLNER -

J. Bone and Joint Surg. 1946, 29, 629.

SIWE -

Ztschr. f. Kinder. 1933, 55, 212.

VERON P. -

Thèse Paris 1961.

WEIL J., BARUCH J., GRUPPER Ch. -

Bull. Soc. Med. Hôp. 1958, 74, 383.

-:-:-:-:-